Aus der Kinderklinik
des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses Berlin
Ärztl. Direktor: Professor Dr. med. Egon Werner

Stoffwechseluntersuchungen in der Perinatalzeit

Blutgase und Säuren-Basenhaushalt bei Frischgeborenen nach Propanidid-Kurznarkose während der Geburt

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rolf Wartner

aus Merseburg

1974

Aus der Kinderklinik
des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses Berlin
Ärztl. Direktor: Professor Dr. med. Egon Werner

Stoffwechseluntersuchungen in der Perinatalzeit

Blutgase und Säuren-Basenhaushalt bei Frischgeborenen nach Propanidid-Kurznarkose während der Geburt

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rolf Wartner
aus Merseburg

Referent: Professor Dr. med. Egon Werner

Korreferent: Professor Dr. med. Erich Saling

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26.Juni 1974

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung und Fragestellung 1

A. Methodik

1. Untersuchte Kollektive, Technik und Zeitpunkt der Narkose und der Blutentnahmen. 4
2. Methodik der Bestimmung der Parameter pH, PCO_2, PO_2 und Standardbicarbonat. 7
3. Messungen der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen. 8

B. Ergebnisse

1. Die Parameter pH, PCO_2, PO_2, Standardbicarbonat, Laktat- und Pyruvatkonzentrationen in den Nabelschnurgefäßen. 10
2. Arteriovenöse Differenzen für Bicarbonat, PO_2, C_L und C_P. 18
3. Die Parameter pH, Bicarbonat, PCO_2, PO_2, Laktat- und Pyruvatkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit. 19

C. Diskussion 25

Zusammenfassung 37

Literaturverzeichnis 38

Tabellen 47

Einleitung und Fragestellung

In den meisten geburtshilflichen Abteilungen werden zur Linderung der Geburtsschmerzen bei normalem Geburtsverlauf neben der von G. D. Read empfohlenen Methode (42) Spasmolytica, Analgetica und Narkotica verwendet. Ein sogenannter Durchtrittsrausch, wie ihn Sir James Simpson 1847 in England einführte und der bei der Geburt des 8. Kindes der Königin Viktoria von England 1853 (J. Snow) als "narkose a la reine" Anwendung fand (10), wird oft auf Wunsch der Kreißenden in der letzten Phase der Austreibungsperiode mit einem Kurznarkoticum vorgenommen. Operative geburtshilfliche Maßnahmen setzen eine Lokal- oder Allgemeinanaesthesie voraus.Bei der Auswahl der Methode und der zur Anwendung kommenden Narkotica wird sich der Geburtshelfer immer wieder mit der Frage einer eventuellen Gefährdung für Mutter und Kind auseinandersetzen müssen (2,30).Es ist bekannt, daß am Ende der Schwangerschaft Organsysteme des Feten durch exogen zugeführte Pharmaka nicht mehr mißgebildet, jedoch funktionell mehr oder weniger stark geschädigt werden können. Die Schutzfunktion der Placenta als sogenannte Placentarschranke ist begrenzt. Die wichtigste placentare Passage in die fetalen Gefäße, die ohne Energieverbrauch einhergeht, ist die Diffusion fettlöslicher Moleküle

durch die lipoidartige Chorionmembran (BRODIE) (5). Ein weiterer Weg des maternofetalen Stoffaustausches ist der aktive Transport durch Trägersysteme sowie die Passage hydrophiler Stoffe durch Poren der Chorionmembran. Mit dem diaplacentaren Übergang von Teilkonzentrationen eines Pharmakons oder dessen Metaboliten in den fetalen Kreislauf muß somit meist gerechnet werden (34, 47). Nach der Geburt verliert das Neugeborene durch die Abnabelung die Möglichkeit, diese übergetretenen Stoffe oder deren Abbauprodukte durch placentare Rückresorption, Rückdiffusion oder Rückfiltration auszuscheiden. Es wird somit in die Situation gebracht, sich trotz seiner noch unreifen Fermentsysteme, seiner noch nicht vollfunktionsfähigen Nierentätigkeit und seiner post partal bestehenden sogenannten "physiologischen Acidose" mit derartigen, der Mutter zur Geburtsanalgesie verabreichten Pharmaka auseinanderzusetzen (3, 29). Der Säure-Basen Status, die Bestimmung des Laktat- und Pyruvatspiegels und die klinische Beurteilung mit Hilfe eines Punktsystems nach APGAR (1) bzw. der Modifikation nach WULF (55) oder SALING (44, 45) haben sich als Mittel der Zustandsdiagnostik des Neugeborenen bewährt. Untersuchungsergebnisse dieser Parameter unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen liegen vor (32).

Es erschien sinnvoll, diese Parameter in einer geburtshilflichen Abteilung an Frischgeborenen unter üblichen Geburtsbedingungen (z.B. thermoregulatorische Belastungen) nach Spontangeburten mit und ohne Durchtrittsnarkose zu untersuchen und folgenden Fragen nachzugehen:

1.) Wie verhalten sich die Laktat- und Pyruvatspiegel in den Umbilicalgefäßen bei unkomplizierten Spontangeburten?

2.) Wie verhalten sich die Parameter pH, PCO_2, PO_2 und Bicarbonat sowie C_L und C_P bei nicht standardisierten Bedingungen in den ersten 48 Lebensstunden des Neugeborenen?

3.) Hat der Durchtrittsrausch mit Propanidid einen Einfluß auf die Parameter des Säure-Basen-Haushalts in den Nabelschnurgefäßen des Neugeborenen?

4.) Haben Propanidid und seine Metabolite eine Wirkung auf den Stoffwechsel des Neugeborenen?

Eigene Untersuchungen

A. Methodik

1. Untersuchte Kollektive und Technik der Narkose.

Die Untersuchungen wurden an der geburtshilflichen Abteilung der Kinderklinik des Rudolf Virchow Krankenhauses Berlin durchgeführt. In die Untersuchungsreihe wurden nur reife, klinisch unauffällige Neugeborene mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3400g und einem APGAR-Index von 7-10 1 Minute post partum einbezogen. Die Neugeborenen wurden in 2 Gruppen eingeteilt.
Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Neugeborene nach Spontangeburt ohne Narkose und bei der zweiten um Neugeborene nach Spontangeburt unter Durchtrittsnarkose mit dem Kurznarkoticum PROPANIDID (EPONTOL^{R}).
PROPANIDID, ein Phenoxyessigsäure-Derivat, wird als intravenös zu applizierendes Kurznarkoticum seit einigen Jahren auch in der Geburtshilfe verwendet (21). Es ist der 3-Methoxy-4-(N.N-diäthylcarbamoyl-methoxy)-phenylessigsäure-n-propylester (Mol.-Gew. 337,4), der mit dem weitgehend untoxischen Lösungsvermittler CREMOPHOR EL^{R} eine lokal gut verträgliche injizierbare wäßrige Lösung darstellt (17). Der rasche hydrolytische Abbau der Esterkonfiguration bedingt die kurze

narkotische Wirkung dieser Verbindung (54).
Mit der Durchtrittsnarkose wurde bei den Kreißenden nach der üblichen Atropinmedikation (Atropin sulf. 0,0005 i.v.), bei Einschneiden des kindlichen Kopfes begonnen. Sie bekamen Propanidid in einer Dosis von 5-8 mg/kg Körpergewicht. Eine Gesamtdosis von 500 mg Propanidid wurde nicht überschritten. Die Injektionsdauer der Gesamtdosis in eine Cubitalvene oder eine Vene am Handrücken betrug 15-20 Sekunden. Bereits während der Injektion trat bei den Gebärenden die narkotische Wirkung ein. Lediglich bei 2 Frauen war das Bewußtsein nicht vollständig erloschen. Sie zeigten jedoch später eine retrograde Amnesie und empfanden, wie alle diese Gebärenden, die Narkose als angenehm.

2. Technik und Zeitpunkt der Blutentnahmen.

Die Blutentnahmen aus der Vena umbilicalis und einer Arteria umbilicalis erfolgten sofort nach Entwicklung des Kindes durch gleichzeitige Punktion der noch pulsierenden Nabelschnurgefäße mit Braunülen (Gr, OR).
Zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushalts wurden je zwei heparinisierte Kapillarröhrchen (150 µl) gefüllt, mit Parafilm "M" (American Can Comp.) verschlossen und das Blut gut gemischt. Das

Mischen erfolgte durch Bewegen eines in der Kapillare befindlichen Metallstiftes mit Hilfe eines kleinen Magneten.

Zur Messung der Laktat- und Pyruvatkonzentration wurden ca 1-2 ml Blut in einem EPPENDORF- Reaktionsgefäß aufgefangen und sofort weiterverarbeitet.

Die Blutentnahmen waren bei den Kindern nicht narkotisierter Mütter maximal 100 sec. nach der Entwicklung beendet. Bei den Neugeborenen der Mütter mit Durchtrittsnarkose war die Blutentnahme aus den Nabelschnurgefäßen maximal 160 sec. nach Ende der in ca 15-20 sec. gegebenen Propanidid-Narkose abgeschlossen.

Zur weiteren Bestimmung der weiteren Parameter während der ersten Lebenstage wurde Kapillarblut verwendet. 3Std., 24 Std. und 48 Std. nach der Geburt wurde aus der Ferse, die vor dem jeweiligen Einstich (Hämostilette) mit einer silikonisierenden Salbe (Hemo-Lube^{R} 3810) bestrichen worden war, Blut entnommen. Aus meist gut perlenden, großen Tropfen wurden zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushalts zwei heparinisierte Kapillarröhrchen lückenlos gefüllt. Außerdem wurde zur Laktat-Pyruvatbestimmung ca 1 ml Blut in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß gegeben.

3. Methodik der Bestimmung der Parameter pH, PCO_2 PO_2 und Standardbicarbonat.

Die Parameter PCO_2, PO_2 und der aktuelle pH wurden sofort nach der Blutentnahme direkt mit dem IL Gasanalysengerät (Instrumentation Laboratory INC. Boston Massachusetts) gemessen. Bei den Messungen und dem Eichen des Gerätes hielten wir uns streng an die Vorschriften des Herstellers. Als Eichgase wurden Spezial-Gasgemische mit genau bekannten Gaskonzentrationen der Fa. Messer Griesheim verwendet. Das IL-Meßgerät arbeitet nach dem Prinzip der potentiometrischen pH-Bestimmung. Sowohl die pH-Glaselektrode, als auch die CO_2-Glaselektrode messen die Potentialdifferenz, die zwischen zwei durch eine Membran getrennten Lösungen mit verschiedenen pH-Werten auftritt. Sie ist eine Funktion eines veränderlichen pH-Wertes gegenüber einem konstanten pH-Wert.

Der Partialdruck des Sauerstoffes wird mit einer Platinelektrode gemessen, an deren Kathode Sauerstoff zu Wasser reduziert wird. Der im Meßkreis fließende sogenannte Reduktionsstrom ist dem PO_2 direkt proportional.

In die Meßkammer des IL-Gerätes und in die Meßkapillare der pH Elektrode saugt man mit Hilfe einer Rollerpumpe die Blutprobe aus einer heparinisierten Kapillare. Die in die Meßkammer ragen-

den CO_2-Elektrode und O_2-Elektrode ermöglichen nach Betätigung eines Wahlschalters das sofortige Ablesen der PO_2 und PCO_2 Werte auf einer Skala. Nach Einsetzen der pH-Meßkapillare in eine KCL-Brücke und entsprechender Schaltung kann der aktuelle pH-Wert direkt abgelesen werden.

4. Messungen der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen.

Die Laktat- und Pyruvatmessungen wurden nach den von KAISER und WERNER (25) auf ein Halbmikroverfahren abgewandelten enzymatisch optischen Verfahren von GERKEN, HOHORST und BÜCHER(6,15,18) vorgenommen.
Sofort nach der Blutentnahme wurden mit der Marburgpipette 200 µl Blut in ein mit 200µl 0,6n Perchlorsäure vorgefülltes gekühltes Reaktionsgefäß gegeben, gemischt und 1 Min. bei ca 18000 U/min. zentrifugiert (EPPENDORF Zentrifuge 3200). 200 µl des Überstandes wurden zur Neutralisation in 200 µl ebenfalls gekühlt bereitstehender 0,6n KOH pipettiert und sofort eingefroren. Die mit KOH und $HClO_4$ vorgefüllten Reaktionsgefäße wurden in einer auf -5°C bis -8°C eingestellten GENANTIN^R Frostschutzlösung aufbewahrt. In Vorversuchen konnte festgestellt werden, daß 3 Minuten nach der Blutentnahme der Pyruvatkonzentrationsverlust

nicht mehr als 20% beträgt. Nach 12 stündigem Einfrieren des enteiweißten neutralisierten (pH 8) Extraktes war kein signifikanter Aktivitätsverlust festzustellen. Die photometrischen Bestimmungen erfolgten am EPPENDORF Photometer.
Den Berechnungen der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen liegen folgende Formeln zugrunde:

$$C_E = \frac{E \cdot V_1}{\varepsilon \cdot V_2}$$ Konzentration in µlMol/ml Extrakt

$$C_B = C_E \cdot F$$ Konzentration in µlMol/g Blut

$$F = \frac{(HClO_4 + Blut) \cdot (Extrakt + KOH)}{(Blut) \cdot (Extrakt)}$$

V_1 = Endvolumen der Küvette

V_2 = einpipettiertes Extraktvolumen

ε = $6{,}09 \cdot 10^6$ cm^2/Mol bei 334 nm

E = Extinktion (Vollwert - Blindwert)

$HClO_4$ = vorgefülltes Perchlorsäurevolumen

Blut = einpipettiertes Blutvolumen

Extrakt = Volumen des zu neutralisierenden Extraktes

KOH = Volumen der zur Neutralisation erforderlichen 0,6n Kalilauge

B. Ergebnisse

1. Laktat- und Pyruvatkonzentrationen in den Nabelschnurgefäßen.

Bei Spontangeburten ohne Propanidid-Narkose liegen die Laktatkonzentrationen in der Arteria umb. (Mittelwert 3,59 ± 1,19) höher als in der Vena umb. (Mittelwert 2,82 ± 1,12). Zu ähnliche Ergebnissen kamen wir bei der Pyruvatbestimmung. In der Arteria umb. lag der Mittelwert bei 0,113 ± 0,034 und in der Vena umb. bei 0,073 ± 0,031. Die Fallzahl betrug jeweils 11. (Abb. 1a)
Diese Befunde zeigen, daß die Konzentrationen beider Metaboliten im fetalen Blut bei der Passage über die placentare Austauschfläche abnimmt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß alle Parameter die Situation zum Zeitpunkt der Blutentnahmen widerspiegeln. Die Punktion der Nabelschnurgefäße erfolgte innerhalb der ersten 2 Minuten des extrauterinen Lebens. Der Fetus scheint, unter Berücksichtigung der genannten Untersuchungsbedingungen, in der Lage zu sein, überschießende Laktatkonzentrationen in das mütterliche Blut abzugeben, was auch durch Untersuchungsbefunde anderer Untersucher (8,35,48,56) bestätigt wird. Eine statistische Sicherung ergab sich für Laktat bei den den Mittelwerten zugrunde liegenden Fallzahlen allerdings nicht ($p = 0,10$ für die Vergleichsgruppe, $p = 0,15$ für die Propanididgruppe).

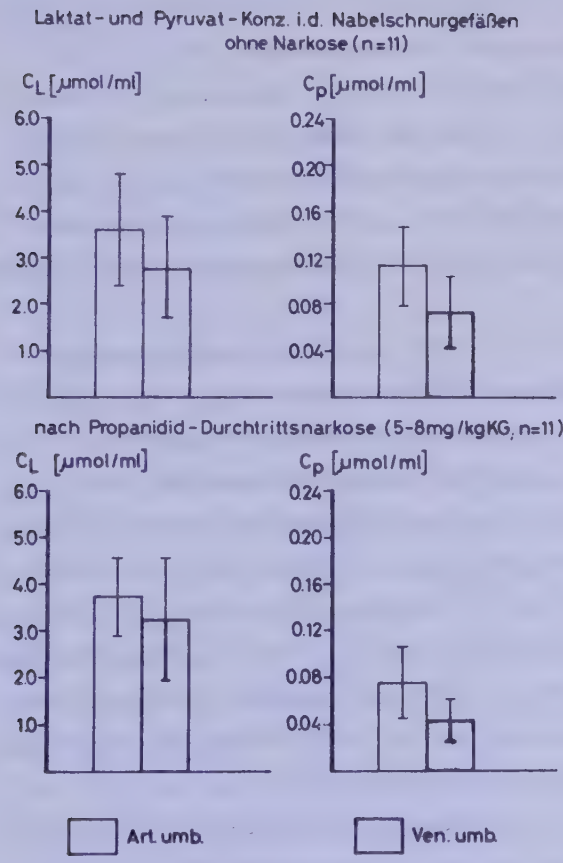


Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 1

Mittelwerte und Standardabweichungen der Laktat (C_L)- und Pyruvat (C_p)-Konzentrationen (µMol/ml Vollblut) im Blut der pulsierenden A.umb. (offene Säulen) und der V.umb. (schraffierte Säulen)

a.) ohne Narkose

b.) nach Propanidid Durchtrittsnarkose

Wie aus Abb. 1a und 1b zu sehen ist, scheint eine Reoxydation zu Pyruvat in der Placenta, wie sie von HUKABEE (22,23) diskutiert wird, nicht in einem solchen Ausmaß zu erfolgen, daß die Pyruvatkonzentration der Vena umb. höher als in der Art. umb. liegt. Diese Hypothese wird zusätzlich in Frage gestellt durch die in der Arteria umb. gefundenen signifikant höheren Pyruvatkonzentrationen ($p=0,005$).

Abb. 1b zeigt, daß durch eine Propanidid-Durchtrittsnarkose die oben geschilderten Abhängigkeiten in ihrer Tendenz nicht verändert werden. Beim Vergleich der Laktatkonzentrationen der Kontrollgruppe mit den Laktatkonzentrationen der Propanididgruppe findet man weder für die Werte in der Arteria umb. ($P < 0,4875, n=20$) noch für die Werte in der Vena umb. ($P < 0,25, n=20$) einen signifikanten Unterschied. Auffällig ist jedoch, daß schon in den Nabelschnurgefäßen der Propanididgruppe signifikant niedrigere Pyruvatwerte gefunden werden (Art. umb. $P < 0,01, n=20$, Vena umb. $P < 0,01, n=20$). Daraus ergibt sich, daß der Laktat-Pyruvatquotient in der Propanididgruppe höher ist als in der Vergleichsgruppe. Mögliche Ursachen müssen diskutiert werden.

2. Die pH- und Bicarbonatwerte in den Nabelschnurgefäßen

Abb. 2a und 2b zeigen, daß in der Vena umbilicalis, wie erwartet, die pH-Werte höher liegen als in der Arteria umbilicalis (P in beiden Gruppen $< 0{,}05$). Beim Vergleich der pH-Werte im Blut der Nabelschnurgefäße der Propanididgruppe mit den pH-Werten der Kontrollgruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.
Die HCO_3^--Konzentrationen in mEq/l sind in beiden Gruppen in der Vena umbilicalis niedriger als in der Arteria umbilicalis. In der Kontrollgruppe ist dabei eine Signifikanz von $P < 0{,}025$ festzustellen, während in der Propanididgruppe keine statistische Signifikanz ($n = 18$) erkennbar war.
Außerdem fällt auf, daß in der Arteria umbilicalis HCO_3^- mEq/l signifikant niedriger ist ($P < 0{,}05$) als in der Kontrollgruppe.

3. PCO_2 und PO_2 in den Nabelschnurgefäßen

In Abb. 3 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Partialdrucke von Kohlendioxyd und Sauerstoff dargestellt. Aus Abb. 3a ist ersichtlich, daß ein Mittelwert von $52{,}17 \pm 9{,}58$ Torr PCO_2 in der Arteria umbilicalis den Befund einer geringfügigen Hyperkapnie wiedergibt, während ein Wert von

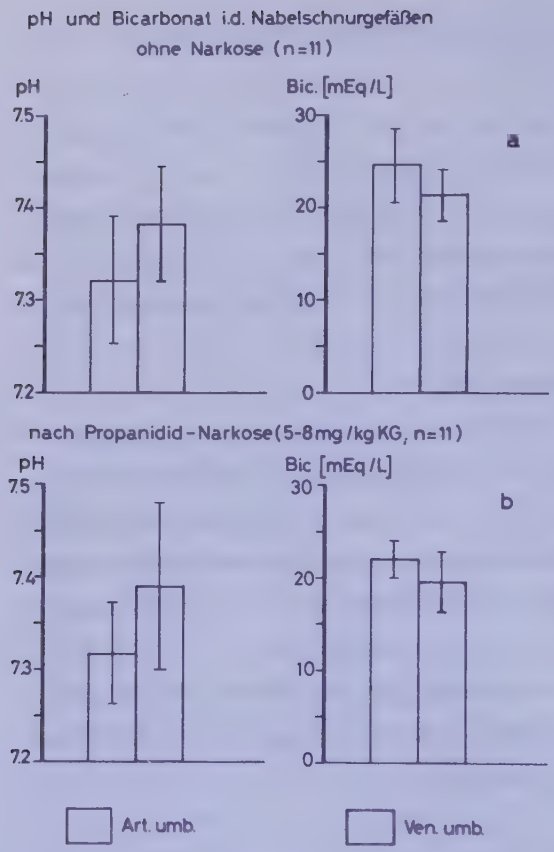


Abb. 2

Darstellung der Mittelwerte der akt. pH-Werte [-log.(H^+)] und der Bicarbonatkonzentrationen [mEq/ml] im Blut der pulsierenden A. umb. (offene Säulen) und der V. umb. (schraffierte Säulen).

a.) ohne Narkose

b.) nach Propanidid Narkose

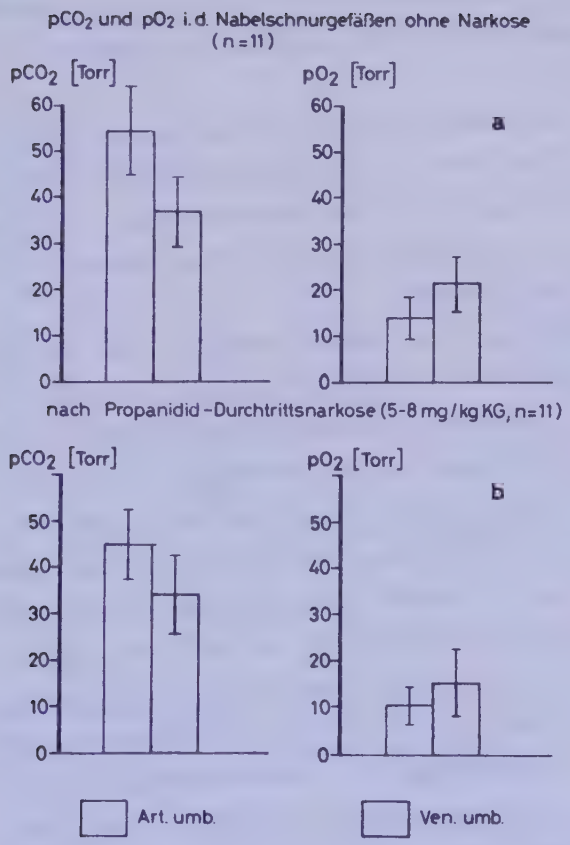


Abb. 3

Mittelwerte und Standardabweichungen der Kohlendioxyd- und Sauerstoff-Partialdrucke (PCO_2, PO_2 [Torr]) im Blut der pulsierenden A. umb. (offene Säulen) und der V. umb. (schraffierte Säulen)

a.) ohne Narkose

b.) nach Propanidid Narkose

37,20 ± 7,16 Torr in der Vena umbilicalis dafür spricht, daß im fetalen Blut eine metabolische Acidose nach Kontakt mit der placentaren Austauschmembran teilweise (respiratorisch) kompensiert wird.

Für den Sauerstoffpartialdruck wurde ein Mittelwert von 14,11 ± 4,54 Torr in der Nabelarterie und von 21,73 ± 6,10 Torr in der Nabelvene ermittelt. Daraus ergibt sich im Mittelwert eine arteriovenöse Differenz von 7,62 Torr.

In der Gruppe nach Propanididnarkose (Abb. 3b) wurde für die Arteria umbilicalis ein Wert von 44,95 ± 7,47 Torr CO_2 und in der Vena umbilicalis ein Mittelwert von 34,35 ± 8,4o Torr CO_2 errechnet.

Abb. 3b zeigt weiterhin, daß die Sauerstoffpartialdrucke in beiden Nabelschnurgefäßen im Mittel niedriger liegen als in der Kontrollgruppe: Arteria umbilicalis 10,60 ± 4,03 Torr PO_2 und Vena umbilicalis 15,50 ± 7,29 Torr PO_2. Die arteriovenöse Differenz beträgt hier 4,90 Torr, d.h. in der Propanididgruppe sind die Sauerstoffpartialdrucke in beiden Nabelschnurgefäßen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($P<0,05$ bzw. $P<0,025$). Die arteriovenöse Differenz in der Propanididgruppe beträgt nur ca. 2/3 der arteriovenösen Differenz in der Kontrollgruppe.

Auffallend ist, daß nur in der Arteria umbilicalis die Kohlendioxydpartialdrucke der Propanididgruppe

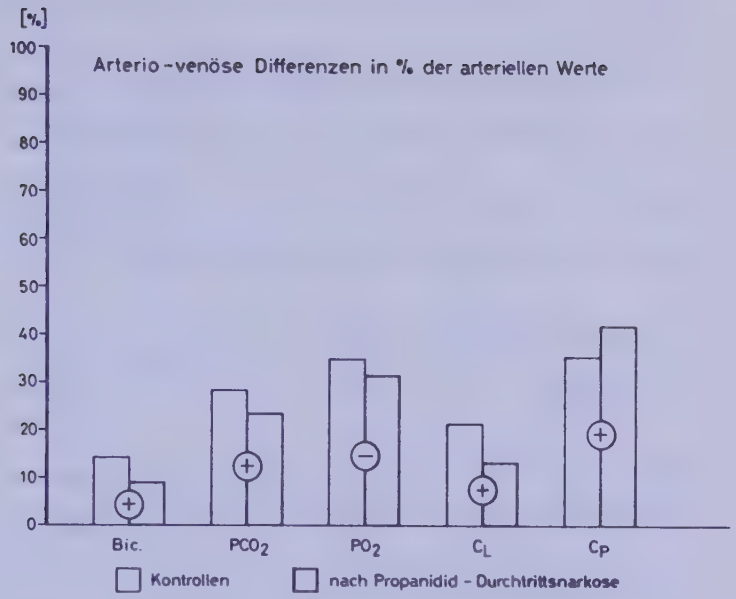


Abb. 4

Vergleichende Darstellung der arterio-venösen Differenzen für die Parameter Bicarbonat, PCO_2, PO_2, C_L und C_P.

Die prozentualen arterio-venösen Differenzen wurden für die Kontrollgruppe (ohne Propanidid-Narkose) in offenen Säulen und für die Gruppe nach Propanidid-Durchtrittsnarkose in schraffierten Säulen aufgetragen. Die Richtung des Gradienten wurde mit (+)(-)-Symbolen gekennzeichnet.

signifikant niedriger sind als in der Kontrollgruppe ($P < 0,05$). Daneben fällt auf, daß sich beim Vergleich der mittleren arteriovenösen Differenz für PCO_2 in beiden Gruppen (14,83 Torr ohne Propanidid, 10,60 Torr nach Propanidid) ebenfalls für die Propanididgruppe eine auf ca. 2/3 verminderte arteriovenöse Differenz ergibt. Ursachen für diese Reduktion der Gradienten in der Propanididgruppe sind zu diskutieren.

4. Arterio-venöse Differenzen für Bicarbonat, PO_2, C_L und C_P.

Abb. 4 zeigt eine vergleichende Darstellung der arteriovenösen Differenzen für die Parameter Bicarbonat, PCO_2, PO_2, C_L und C_P.
Alle Parameter wurden in Blutproben bestimmt, die gleichzeitig aus den pulsierenden Nabelschnurgefäßen entnommen wurden. Die Mittelwerte der einzelnen Parameter in der Arteria umbilicalis wurden gleich 100 % gesetzt. Die arteriovenöse Differenz der Mittelwerte ist als prozentualer Anteil der im arteriellen Blut gefundenen Werte aufgetragen. Durch die gewählte Darstellung ist es möglich, die arteriovenösen Differenzen der verschiedenen Parameter beider untersuchter Kollektive getrennt und vergleichend zu beurteilen.
Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß mit Ausnahme der arteriovenösen Differenz für Pyruvat in der

Propanididgruppe alle arteriovenösen Differenzen niedriger sind als bei den Kontrollen. Die höchste arteriovenöse Differenz ergibt sich für das Pyruvat. Sie beträgt für die Kontrollgruppe 35,5% und für die Propanididgruppe 42%. Obwohl Laktat ebenfalls ein niedermolekularer Metabolit ist, besteht in der Kontrollgruppe eine arteriovenöse Differenz von 21,5% und in der Propanididgruppe von 13,25%. Durch diese Ergebnisse wird wahrscheinlich, daß für die Konzentrationen dieser Metabolite bei der Passage der placentaren Austauschmembran nicht nur passive Vorgänge verantwortlich sind. Da in der Propanididgruppe die arteriovenöse Laktat-Differenz kleiner ist und die arteriovenöse Pyruvat-Differenz größer ist als bei den Kontrollen müssen metabolische Vorgänge im Sinne einer Umwandlung von Pyruvat in Laktat als Ursache für diese Veränderungen erwogen werden.

5. pH- und Bicarbonatwerte in Abhängigkeit von der Zeit.

Die ersten beiden linken Säulenpaare der Abb. 5 zeigen den Vergleich der Mittelwerte der Parameter pH akt. $(-\log.(H^+))$ und HCO_3^- akt. (mEq/l) beider untersuchter Gruppen. Beim Vergleich der folgenden drei Säulenpaare ist ersichtlich, daß die pH-Werte in der Propanididgruppe gegenüber denen der Kontrollgruppe nur bei 48 Std.p.p. geringfügig erniedrigt

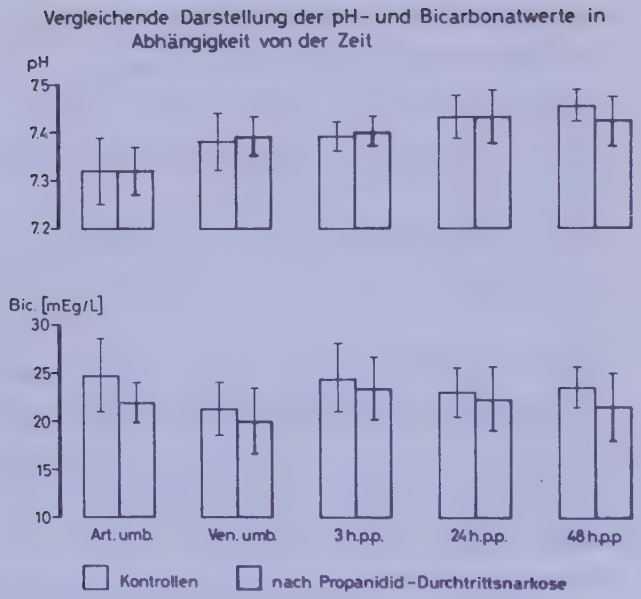


Abb. 5

Vergleich der Parameter pH akt. [-log.(H^+)] und Bicarbonat [mEq/ml] der Kontrollgruppe (offene Säulen) und der "Propanididgruppe" (schraffierte Säulen) im Blut der Arteria und Vena umb. und im Kapillarblut 3,24,48 Stunden post partum (hpp).

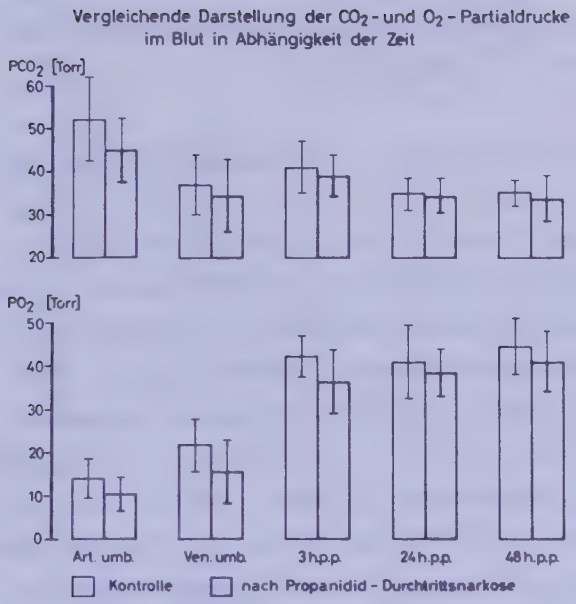


Abb. 6

Vergleich der Parameter PCO_2 und PO_2 der Kontrollgruppe (offene Säulen) und der "Propanididgruppe" (schraffierte Säulen) im Blut der Arteria und Vena umb. und im Kapillarblut 3,24,48 Stunden post partum (hpp).

sind. Eine Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Die HCO_3^--Werte sind in der Propanididgruppe 3,24 und 48 Std.p.p. zwar niedriger als in der Kontrollgruppe, aber auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen.

6. PCO_2 und PO_2Werte in Abhängigkeit von der Zeit.

In Abb. 6 werden die Werte der Parameter PCO_2 (Torr) und PO_2 (Torr) der Propanididgruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Die Darstellung der Ergebnisse der Nabelschnurgefäße zeigt die oben beschriebenen detailierten Unterschiede. Daneben ist ersichtlich, daß 3,24,48 Std.p.p. die CO_2-Werte in der Propanididgruppe etwas niedriger sind als bei den Kontrollen. Das Gleiche gilt für die Sauerstoffpartialdrucke. Für beide Parameter ist eine Tendenz abzulesen, statistische Signifikanzen ergaben sich jedoch nicht.

7. Laktat- und Pyruvatkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit.

Die Abb. 7 zeigt den Vergleich der Parameter C_L (µmol/ml) und C_P (µmol/ml) beider Untersuchungsgruppen. Für die ersten beiden Säulenpaare gilt sinngemäß das zu Abb. 5 und 6 Gesagte. Die Mittelwerte der Laktatkonzentration sind in der Propanidid-

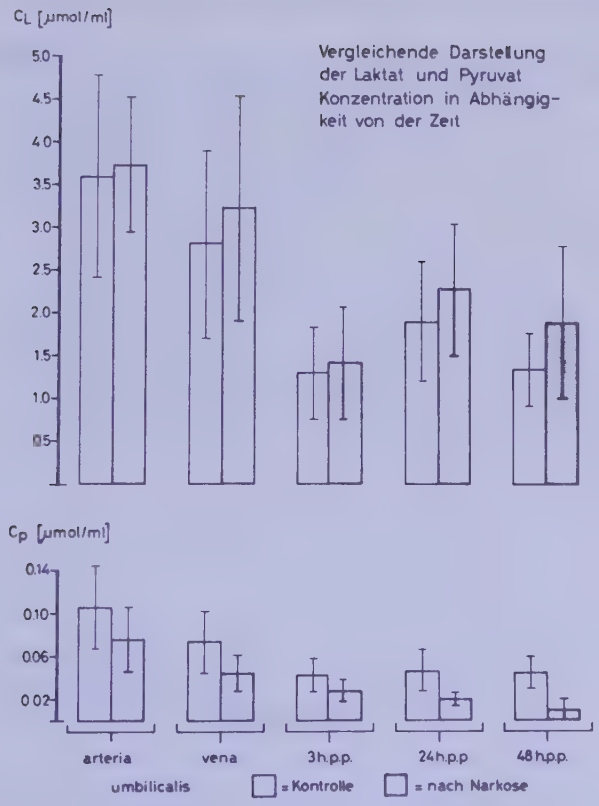


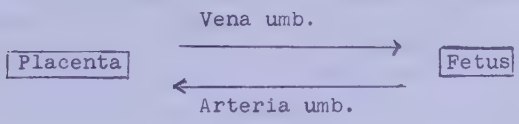
Abb. 7

Vergleich der Parameter C_L [µmol/ml] und C_P [µmol/ml] der Kontrollgruppe (offene Säulen) und der "Propanididgruppe" (schraffierte Säulen) im Blut der Arteria und Vena umb. und im Kapillarblut 3,24,48 Stunden post partum (hpp).

gruppe 3,24 und 48 Std. p.p. größer als in der Kontrollgruppe, ohne daß ein statistischer signifikanter Unterschied besteht. Wie schon bei der Beschreibung der Befunde der Nabelschnurgefäße erwähnt, sind in der Propanididgruppe die Pyruvatkonzentrationen signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe, und zwar auch 3,24 und 48 Std.p.p.. Außerdem fällt auf, daß die Pyruvatkonzentrationen in der Propanididgruppe bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes abfallen. In der Kontrollgruppe dagegen pendelt sich der Pyruvatspiegel auf ein niedrigeres Niveau ein.

Diskussion

Will man die Aussagekraft von Substratkonzentrationen in den Nabelschnurgefäßen diskutieren, ist es notwendig, zunächst grundsätzlich zu klären, welche Bedingungen zu Konzentrationsänderungen führen können und inwieweit von unterschiedlichen Konzentrationen auf einen veränderten Stofftransport über die placentare Austauschmembran geschlossen werden kann. Substratkonzentrationen in der Arteria umb. werden beeinflußt durch Stoffwechselbedingungen des Feten und sind außerdem abhängig vom Substratangebot über die Vena umbilicalis, welches wiederum entscheidend abhängig ist von den Funktionen der Placenta.



Die von uns erhobenen Befunde stammen aus den pulsierenden Nabelschnurgefäßen von Frischgeborenen in den ersten beiden Lebensminuten. Da die Neugeborenen APGAR-Werte zwischen 7 und 10 aufwiesen, also einen vergleichbaren AZ boten, darf angenommen werden, daß Unterschiede in den Substratkonzentrationen der Nabelschnurgefäße verschiedener Kinder durch den Geburtsablauf und die Funktion der Placenta zum Entnahmezeitpunkt hervorgerufen worden

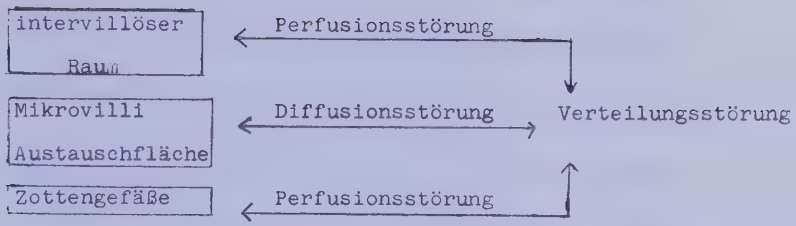
sind. Bei gleichmäßiger Perfusion aller Zotten durch fetales Blut und gleichmäßigem Kontakt der Zotten mit einem konstanten mütterlichen "Blutstrom" im intervillösen Raum und gleicher Differenzierung aller Zottenoberflächen (Ausbildung der Mikrovilli) wäre zu erwarten, daß Substratkonzentrationen frei diffusibler Substanzen im fetalen Blut nur durch die Konzentrationsgradienten beeinflußt werden. Damit wäre aber noch keine Aussage über die Größe des Stofftransportes über die placentare Austauschmembran möglich, da die Transportmenge abhängig ist vom Konzentrationsgradienten und der Perfusionsgröße beider Bluträume.

$$\text{Stofftransport } \left(\frac{mg}{sek}\right) =$$

$$\text{Konzentration}\left(\frac{mg}{ml}\right) \times \text{Durchblutungsvolumen}\left(\frac{ml}{sek}\right)$$

$$= \frac{mg \cdot ml}{ml \cdot sek}$$

Sind nicht alle Zotten gleichmäßig durchblutet und kapillarisiert oder sind sie mit funktionell gestörten Mikrovilli versehen, ergeben sich Shuntvolumina von fetal arteriell nach venös. Es sind deshalb erhebliche individuelle Schwankungen möglich und auch tatsächlich gefunden worden.



Durch Medikamente wie z.B. Propanidid sind keine kurzfristigen Änderungen der Struktur der Mikrovilli zu erwarten, sondern eher funktionelle Änderungen der Perfusion im intervillösen Raum und Kapillargebiet der Zotten sowie der Durchblutungsverteilung in beiden Bluträumen. Ergeben sich Unterschiede zwischen der Propanididgruppe und der Kontrollgruppe, so müssen diese unter Berücksichtigung der vorhergenannten Ausführungen diskutiert werden.
Daneben ist zu bedenken, daß Propanidid oder seine Metabolite Änderungen der fetalen Stoffwechsellage hervorrufen können, die ebenfalls zu systematischen Abweichungen der Werte der einzelnen Parameter führen können.
Untersuchungen über die energetische Versorgung des Feten und Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt (43) zeigen, daß Glukose bzw. Glykogen den quantitativ wichtigsten Faktor darstellen. Die Effektivität der energetischen Ausbeute ist abhängig vom O_2-Angebot. Bekanntlich liefert der anaerobe Abbau der Glukose nur 5% der Energiemenge, die beim vollständigen aeroben Abbau von Glukose zu CO_2 und H_2O gewonnen wird (RAPOPORT)(26,41).

Um einen Einblick in die Stoffwechselsituation des Neugeborenen zu bekommen, haben wir Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut Neugeborener bestimmt. Die absoluten Werte dieser Konzentrationen sowie deren Verhältnis zueinander (Laktat-Pyruvatquotient) lassen bedingt Rückschlüsse auf den Oxydationszustand des Gewebes zu.

Bei unkomplizierten Spontangeburten sind, wie aus Abb. 1 und der Mittelwerttabelle ersichtlich, die Laktatkonzentrationen in den Nabelschnurgefäßen auf etwa das 3-fache der Normwerte für reifes ruhendes Gewebe erhöht (19,20). Diese Werte entsprechen Laktatacidosen, die bei maximaler Arbeit mit Eingehen einer Sauerstoffschuld entstehen (33,7). Die von uns gefundenen Werte der Laktatkonzentrationen bei unkomplizierten Spontangeburten in der Arteria umb. sind zwar höher als die in der Vena umb. festgestellten, weisen jedoch keinen signifikanten Unterschied auf.

Damit kann zur Klärung der Frage, ob die Laktatacidose des Neugeborenen durch ein Laktatüberangebot im mütterlichen Blut, wie es von DEROM (9) und VEDRA u. DEROM (52) diskutiert wurde, oder durch erhöhte Laktatbildung des Feten, wie sie von OTEY, DANIEL und STEMBERA (8,35,48,56) angenommen wurde, keine definitive Aussage gemacht werden. Die Höhe der Laktatspiegel spricht dafür, daß die Acidose der Neugeborenen weitgehend meta-

bolischer Natur ist, was Befunde anderer Autoren (31) bestätigt. Der genaue zeitliche Ablauf der Laktatelimination ist noch weitgehend unbekannt. LAUTNER und Mitarbeiter stellten bei Neugeborenen unter standardisierten Umweltbedingungen, d.h. Blutentnahmen nach einer Ruheperiode in thermoregulatorisch indifferenter Umgebung, in den ersten 48 Lebensstunden einen kontinuierlichen Laktatabfall fest. Sie fanden jedoch noch 48 Stunden nach der Geburt erhöhte Laktatspiegel. Erst am 3. Lebenstag waren Normalwerte erreicht (31, 32).

Die Untersuchungen von BREMSTELLER an neugeborenen und 20 Tage alten Meerschweinchen zeigten bei künstlich gesetzten Laktatacidosen eine erhöhte Halbwertszeit bei den neugeborenen Tieren (4). Es liegt deshalb die Annahme nahe, daß die Laktatelimination eine werdende Funktion ist.
Die hier vorgelegten Befunde zeigen schon 3 Stunden post partum Laktatkonzentrationen, die in der Größenordnung der nach 48 Std. post partum gefundenen Werte liegen. 24 Std. post partum wurden 30 % höhere Laktatkonzentrationen gefunden. Bei diesen Untersuchungen waren die Neugeborenen im Gegensatz zu den Untersuchungen von LAUTNER den normalen alltäglichen Belastungen einer Entbindungsstation ausgesetzt.
Die im gleichen Kollektiv gefundenen Pyruvatkon-

zentrationen waren in der Arteria umb. signifikant höher als in der Vena umbilicalis ($p < 0,05$, $n=20$). Es fiel auf, daß die absoluten Werte in der Arteria umb. den "Normwerten" für Pyruvat in reifem, ruhendem, ausreichend mit O_2 versorgten Gewebe entsprachen (19). Als Ursache der signifikant niedrigeren Pyruvatwerte in der Vena umb. lassen sich zwei Möglichkeiten diskutieren.

Zur Zeit der Blutentnahme könnte die Placenta für Stoffwechselvorgänge auf die Zufuhr des rasch verfügbaren Substrates Pyruvat angewiesen sein, um dieses im Zitronensäurezyklus abzubauen. Andererseits könnte Pyruvat im Vergleich zum Laktat einem höheren Konzentrationsgradienten folgen und in das mütterliche Blut diffundieren.

Die Pyruvatkonzentrationen 3 Std.p.p., 24 Std.p.p. und 48 Std.p.p. bleiben, wie bei den Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen (32), auf einem fast unveränderten Niveau, liegen jedoch absolut 50% niedriger.

Dabei muß berücksichtigt werden, daß die verglichenen Kollektive nicht im 1/1-Versuch untersucht wurden und methodische Unterschiede zu dieser Differenz beigetragen haben können.

Vergleicht man die Parameter pH, PCO_2, PO_2 und Bicarbonat bei oben genannten unterschiedlichen Versuchsbedingungen, so sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Beim Vergleich der Parameter, die über die Placenta-

membran ausgetauscht werden, fällt auf, daß in der Propanidid-Gruppe die Mittelwerte der Blutgase in beiden Nabelschnurgefäßen niedriger sind als bei den Kontrollen. Darüber hinaus ist die arterio-venöse Differenz für die Parameter Bicarbonat, PCO_2, PO_2 und C_L kleiner. Sie erreicht für die Parameter PO_2 und PCO_2 nur 2/3 der arterio-venösen Differenzen der Kontrollgruppe. Diese Befunde legen den Schluß nahe, daß physikalische Vorgänge wie Änderungen der Placentaperfusion, Änderungen der Gradienten oder Verteilungsstörungen als Ursache in Frage kommen.
Unter der Annahme, daß die PO_2 und PCO_2 von den entsprechenden Partialdrucken auf der mütterlichen Placentaseite abhängen, muß man postulieren, daß einmal das Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes der Mutter (11,16,36,51) und die Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes (12) zu einer stärkeren O_2-Ausschöpfung im intervillösen Raum führen und zum anderen durch die beschriebene Hyperventilation der Mutter (36,40) auch die CO_2-Konzentration im intervillösen Raum absinkt. Da zusätzlich eine Verringerung der arterio-venösen Differenzen beider Gase festgestellt wurde ist die Wahrscheinlichkeit groß, daß das pro Zeiteinheit ausgetauschte Gasvolumen geringer wird.

Da Untersuchungen der Herzfrequenz des Feten unter

Propanidid-Narkose (14) keine signifikanten Steigerungen zeigten und außerdem bekannt ist, daß das Neugeborene das Herzminutenvolumen kaum durch eine Steigerung des Schlagvolumens erhöhen kann (13), ist es unwahrscheinlich, daß bei verringerter arterio-venöser Differenz durch eine Erhöhung der Perfusion auf der fetalen Seite der Placenta das Gasaustausch-volumen nicht verringert wird. Allerdings kann auch erwogen werden, daß ohne Steigerung des Herzminutenvolumens der Fetus durch Drosselung der Durchblutung anderer Organe und durch eine gesteigerte Perfusion der villösen Gefäße seinen Gasaustausch konstant hält(46).

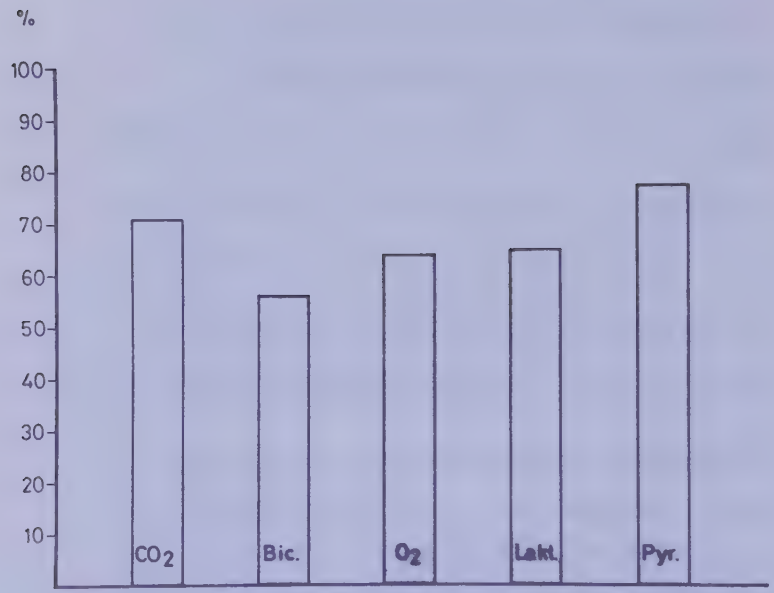
Da nach HOHORST (20) Laktat und Pyruvat als niedermolekulare Metabolite frei diffusibel sein sollen, wäre zu erwarten, daß sie ein den eben besprochenen Parametern analoges Verhalten zeigen.

Die arterio-venöse Differenz der Laktatspiegel ist tatsächlich ebenfalls in der Propanidid-Gruppe niedriger als bei den Kontrollen. Die absoluten Werte der Laktatkonzentrationen zeigen in beiden Nabelschnurgefäßen höhere Werte als bei den Kontrollen.

Es ist denkbar, daß die oben diskutierte O_2-Minderversorgung des Feten zu einer Laktatanhäufung führt.

Die Pyruvatwerte sind in der Arteria umbilicalis und in der Vena umbilicalis signifikant niedriger

als bei den Kontrollen. Dies bedeutet eine Verschiebung dieses Redoxsystems zur reduzierten Seite und kann damit als zusätzliche Stütze zur oben aufgestellten Hypothese herangezogen werden.
Betrachtet man die arterio-venöse Pyruvatdifferenz, so ergibt sich, daß sie in der Propanidid-Gruppe verglichen mit den Differenzen der anderen Parameter am geringsten vermindert ist (Abb. 8). Diese Tatsache spricht dafür, daß neben den diskutierten physikalischen Bedingungen auch eine metabolische Komponente in der Propanidid-Gruppe zu verzeichnen ist.
Die Tendenz im Verhalten der Pyruvat- und Laktatspiegel zueinander und im Vergleich zu den Kontrollen setzt sich bis 48 Std.p.p. fort. Auch im Kapillarblut findet man bei der Propanidid-Gruppe erhöhte Laktatspiegel und signifikant niedrige Pyruvatspiegel. Obwohl die Laktatspiegel erhöht sind, ergibt sich kaum ein Einfluß auf die aktuellen pH-Werte. Die geringe metabolische Acidose könnte durch eine mäßige Hyperventilation kompensiert werden. Dagegen spricht jedoch, daß in der Propanidid-Gruppe im Kapillarblut, wie in den Nabelschnurgefäßen, 3 Std., 24 Std. und 48 Std.p.p. niedrigere O_2-Partialdrucke gefunden wurden. Auch diese Befunde zeigen, daß eine Verschiebung dieses Redoxsystems zur reduzierten Seite mindestens bis 48 Std.p.p.



AV-Differenzen der Parameter PCO_2, Bic, PO_2, C_L, C_P in der Eponiolgruppe in % Anteilen der AV-Differenzen der Kontrollgruppe

Abb. 8

Vergleich der arterio-venösen Differenzen der Parameter PCO_2, Bicarbonat, PO_2, C_L und C_P in der Propanididgruppe in % Anteilen der arterio-venösen Differenzen der Kontrollgruppe.

besteht.

Es ist bekannt, daß Neugeborene auf Grund einer verzögerten Laktatelimination (24,31,37) bis zum Ende des 2. Lebenstages erhöhte Blutlaktatspiegel aufweisen.

Unwahrscheinlich ist es, daß die in der Propanidid-Gruppe zum Zeitpunkt der Geburt beobachtete Gleichgewichtseinstellung für Laktat-Pyruvat 48 Std. aufrecht erhalten bleibt, ohne daß eine induzierende Substanz im Organismus des Neugeborenen vorhanden ist.

Beim Erwachsenen wird Propanidid innerhalb von wenigen Minuten hydrolisiert (38). Nach 6 Std. ist das Hauptabbauprodukt MDP (3-Methoxy-4-(N,N-diaethyl-carbamoyl-methoxy)-phenyl-essigsäure) zu 96% über die Niere ausgeschieden (53). Der Ausscheidungsmodus in der Niere (Filtration oder Sekretion) ist noch nicht bekannt.

Man konnte nachweisen, daß Propanidid auf das Neugeborene übergeht, wobei relativ niedrige Serumkonzentrationen erreicht werden (49). Serumkonzentrationen stellen kein sicheres Maß für die übergetretene Gesamtmenge dar, da sich die Verteilungsräume für Pharmaka beim Erwachsenen und Neugeborenen voneinander unterscheiden (27,28). Beim Neugeborenen sind die PAH- und Inulin-Clearence am 1. und 2. Lebenstag bis auf 25% der Erwachsenenwerte eingeschränkt (50). Der fermentative Abbau des überge-

tretenen Propanidid erfolgt, wie beim Erwachsenen, relativ schnell (39), was sich durch die klinisch beobachtete fehlende narkotische Wirkung beim Neugeborenen ausdrückt. Die Ausscheidung der verbleibenden MDP kann auf Grund der eingeschränkten Nierenleistung bis zu 24 Std. verzögert sein. Der Eliminationsmodus für die organische Säure MDP entspricht möglicherweise der Ausscheidung von Milchsäure über die Nieren. PRIBYLOVA fand eine nennenswerte Milchsäureausscheidung beim Neugeborenen erst am 3. Lebenstag (37). Ob für die gefundenen leichten metabolischen Veränderungen der Lösungsvermittler CREMOPHOR EL, der im Propanidid als 20%ige Lösung enthalten ist, verantwortlich zu machen ist, muß offen bleiben, da über eine mögliche diaplacentare Passage keine Untersuchungen vorliegen.
Die beobachteten Abweichungen im Laktat-Pyruvat-Pool im für den Energiehaushalt der ersten Lebenstage wichtigen Kohlehydratstoffwechsel bewirkten bei den untersuchten Kollektiven keine klinisch feststellbaren Veränderungen. Es bleibt offen, welche Wirkungen diese Einflüsse bei deprimierten Frischgeborenen hervorrufen können.

Zusammenfassung

Die Parameter pH, PCO_2, PO_2, Bicarbonat, Laktat und Pyruvat wurden in Blutproben aus den pulsierenden Nabelschnurgefäßen und aus Kapillarblut 3 Std., 24 Std. und 48 Std. post partum untersucht. Zu Kontrolluntersuchungen wurde eine Gruppe normalgewichtiger Neugeborener nach unkomplizierten Spontangeburten herangezogen. Ziel der Untersuchung war es, die Befunde dieser Kontrollgruppe mit denen eines Kollektivs von Kindern, deren Mütter eine Propanidid-Durchtrittsnarkose erhalten hatten, und den Befunden einer früher unter standardisierten Bedingungen untersuchten Gruppe zu vergleichen. Die erhobenen Befunde bei Spontangeburten bestätigen die Ergebnisse anderer, daß sich das Frischgeborene in einer leichten Laktatacidose befindet und die Laktatausscheidung eine werdende Funktion ist. Beim Vergleich der Propanididgruppe mit der Kontrollgruppe lagen in der Propanididgruppe die Mittelwerte der Blutgase in beiden Nabelschnurgefäßen niedriger, die arteriovenösen Differenzen waren kleiner, die absoluten Werte der Laktatkonzentrationen zeigten höhere Werte und die Pyruvatkonzentrationen waren signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Diese Verschiebung des Redoxsystems zur reduzierten Seite und die geringgradigen metabolischen Veränderungen wurden festgestellt und deren mögliche Ursachen diskutiert.

Literaturverzeichnis

1 APGAR, V.
The acid-base status of the human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration.
J. Pediat. 52, 379 (1958)

2 BECK, L.
Geburtshilfe Anaesthesie und Analgesie.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1968)

3 BERG,D., J. DÖRRLE
Das Verhalten des Säure-Basen-Haushalts am ersten Lebenstage unter besonderer Breücksichtigung der ersten Lebensminuten.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 29, 980 (1969)

4 BREMSTELLER, H.
L-(+)Laktatelimination bei Meerschweinchen: Intravenöse Belastungsversuche mit L-(-)laktat an neugeborenen und 20 Tage alten Meerschweinchen.
Med. Inaug. Diss. Berlin (1971)

5 BRODIE, B.B., C.A.M. HOGBEN
Some physico-chemical factors in drug action.
J. Pharm. Pharmacol. 9, 345 (1957)

6 BÜCHER, T., R. CZOK, W. LATZKO
H.W. BERGEMEYER, Grundlagen der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie Weinheim Bergstraße S. 253 (1962)

7 BRUCE, R.A., J.W. JONES, G.B. STRAIT
Anaerobic metabolic responses to acute maximal exercise in male athletes.
Am. Heart J. 67, 643 (1964)

8 DANIEL, S.S., L.S. JAMES
Lactid acid in the neonatal period in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 119, 1142 (1965)

9 DEROM, R.
Anaerobic metabolism in the human fetus.
Am. J. Obst. Gynec. 89, 241 (1964)

10 DIEPGEN, P.
Geschichte der Medizin
Verlag Walter de Gruyter & Co 284 (1955)

11 DOENICKE, A., W. LORENZ
Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen.
Der Anaesthesist 19 (1970)

12 EGER, W.
Ballistokardiographische Befunde bei Propanidid-Narkosen.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd.4, 237 (1965)
Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (Epontol).
Hsg. von K. Horatz, R. Frey, M. Zindler
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1965)

13 EWERBECK, H.
Der Säugling. Physiologie, Pathologie und Therapie im ersten Lebensjahr.
Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg (1962)

14 FEDERMESSER, K.M., V.M. SIDELNIKOVA, B.I. GRINBERG, L.V. KLASSEN
Der Einfluß von Epontol auf Herztätigkeit und Atemfunktion von Föten.
In: Epontol-Symposium Moskau S. 25 (1969)

15 GERCKEN, G.
Die quantitative enzymatische Dehydrierung von L(+)Laktat für die Mikroanalyse.
Hoppe-Seylers Z. physiolog. Chemie 320, 180 (1966)

16 HENSCHEL, W.F., G. BUHR
Kreislaufuntersuchungen während der Propanidid-Kurznarkose.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 4, 234 (1965)

17 HILTMANN, R., H. WOLLWEBER, W. WIRTH, F. HOFFMEISTER
Neue estergruppenhaltige Phenoxyessigsäure-amide mit narkotischer Wirkung.
Anaesthesie und Wiederbelebung Bd. 4, 7 (1965)

18 HOHORST, H.J.
L-(+)Laktat. Bestimmung mit Laktat-Dehydrogenase und DPN.
H. W. Bergmeyer, Grundlagen der enzymatischen Analyse S. 266 Verlag Chemie Weinheim Bergstraße (1962)

19 HOHORST, H.J., F.H. KREUTZ, T. BÜCHER
Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte.
Biochem. Z. 332, 18 (1959)

20 HOHORST, H.J., P. ARESE, H. BARTELS, D. STRATMANN, H. TALKE
L-(+)Lactic acid and the steady state of cellular red/ox systems.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 119, 974 (1965)

21 HOFMANN, R.
Erfahrungsbericht über die Verwendung des intravenösen Kurznarkotikums Propanidid bei gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung der Durchtrittsnarkose.
Zentralblatt für Gynäkologie Heft 43 (1965)

22 HUCKABEE, W.E., J. METCALFE, H. PRYSTOWSKY, D.H. BARRON
Movements of lactate and pyruvate in pregnant uterus.
Am. J. Physiol. 202, 193 (1962)

23 HUCKABEE, W.E., J. METCALFE, H. PRYSTOWSKY, D.H. BARRON
Insufficiency of oxygen supply to pregnant uterus.
Am. J. Physiol. 202, 198 (1962)

24 KAISER, D., BREMSTELLER, H.
L-(+)Lactat-Elimination in der Postnatalperiode.
Pflügers Archiv Ges. Physiol. 4, 307 (1969)

25 KAISER, D., E. WERNER
Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut während der Acidose des Neugeborenen.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 283 (1968)

26 KARLSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1961)

27 KOBYLETZKI, D. von
Zur Pharmakokinetik während der Peripartalzeit und Stillzeit.
Pädiatrie und Pädologie 4, 363 (1968)

28 KOBYLETZKI, D. von
Fetale Pharmkokinetik und Pharmakologie.
In: Fortschritte der perinatalen Medizin
Hsg. von E. Saling und K.A. Hüter S. 113 (1971)

29 KUEMMERLE, H.P., E. GARRET, K.H. SPITZY
Klin. Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien (1971)

30 LANGREHR, D.
Prinzipien der geburtshilflichen Allgemein-Anaesthesie.
Der Anaesthesist 20, 7 (1971)

31 LAUTNER, H., D. KAISER, E. WERNER
Der Verlauf der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen und des Laktat-Pyruvat-Quotienten in den ersten 48 Lebensstunden.
Mschr. Kinderheilk. 116 , 257 (1968)

32 LAUTNER, H.
Stoffwechseluntersuchungen in der Perinatalzeit
Blutgase und Säuren-Basenhaushalt während der ersten 48 Lebensstunden.
Med. Inaug. Diss. Berlin (1969)

33 MARGARIA, R., P. CERRETELLI, P.E. di PAMPERO
C. MASSARI, G. TORELLI
Kinetics and mechanism of oxygen debt contraction in man.
J. appl. Physiol. 18, 371 (1963)

34 NETTER, K.J.
Arzneimittelaufnahme und -abbau während der Fetalperiode.
Arch. f. Gyn. 211, 114 (1971)

35 OTEY, E., V. STENGER, D. EITZMAN, H. PRYSTOWSKY
Further observations on the relationship of pyruvate and lactate in human pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 97, 1076 (1967)

36 PODLESCH, M., M. ZINDLER
Klinische Erfahrungen mit Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 4,160,168(1965)

37 PRIBYLOVA, H., J. HERMANN
Die Auscheidung von verschiedenen steroiden Hormonen, Vanillinmandelsäure und Milchsäure bei Neugeborenen diabetischer Mütter.
Arch. f. Kinderheilk. 180, 282 (1970)

38 PÜTTER, J.
Über den fermentativen Abbau des Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 4, 68 (1965)

39 PÜTTER, J.
Metabolismus und Pharmakokinetik von Propanidid.
Pharma-Bericht Nr. 1985, Farbenfabriken Bayer AG
Institut für Pharmakologie

40 REICHEL, G., M. PODLESCH, W.T. ULMER, M. ZINDLER
Untersuchungen über die Wirkung des Kurznarkoticums Propanidid auf die Ventilation und den Gasstoffwechsel.
Der Anaesthesist 14, 184 (1965)

41 RAPOPORT, S.M.
Medizinische Biochemie
Verlag Volk und Gesundheit Berlin (1969)

42 READ, G.D.
Mutterwerden ohne Schmerz. Die natürliche Geburt.
Hoffmann und Campe Verlag (1965)

43 SABATA, V., S. LAUSMANN, H. WOLF
Materno-fetale Stoffwechselbeziehungen.
In: Stoffwechsel des Neugeborenen
Hsg. von G. Joppich und H. Wolf
Hippokrates Verlag Stuttgart (1970)

44 SALING, E.
Das Kind im Bereich der Geburtshilfe.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966)

45 SALING, E.
Zustandsdiagnose beim Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt.
Gynaecologica 160, 133 (1965)

46 SALING, E.
Neue Gesichtspunkte über den Ablauf fetaler Hypoxien.
Zbl. Gynäk. 88, 76 (1966)

47 SCHANKER, L.S.
Passage of drugs across body menbranes
Pharmacol. Rev. 14 , 510 (1962)

48 STEMBERA, Z.K., J. HODR
Mutual relationship between the levels of glukose, pyruvic acid and lactic acid in the blood of the mother and of both umbilical vessels in hypoxic fetuses.
Biol. Neonat. 10, 303 (1966)

49 STOCKHAUSEN, H., J. PÜTTER
Blutspiegeluntersuchungen des Kurznarkotikums Propanidid im mütterlichen Plasma und im Plasma des Nabelschnurblutes.
In: Fortschritte der perinatalen Medizin
2. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin Berlin
Hsg. von E. Saling und K.A. Hüter

50 STRAUSS, M.B., L.G. WELT
Diseases of the Kidney
Little, Brown and Company Boston (1971)

51 TAMMISTO, T., S. TAKKI, J. LEIKOLA
Die Wirkung von Droperidol und Fetanyl auf den Kreislauf nach Propanidid- und Thiopental-Einleitung.
Der Anaesthesist 19, 418 (1970)

52 VEDRA, B.
Oxygen and lactate levels in the umbilical vein blood of normal and asphyxiated newborn infants.
Am. J. Obstet. Gynec. 88, 802 (1964)

53 VOLKMANN, D., J. PÜTTER
Propanidid. Untersuchungen über Blutspiegel, Ausscheidung im Harn und Metabolismus beim Menschen.
Pharma-Bericht Nr. 1319, Farbenfabriken Bayer AG Institut für Pharmakologie

54 WIRTH, W., F. HOFFMEISTER
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.
Anaesthesie und Wiederbelebung Bd 4, 20 (1965)

55 WULF
Zur Diagnose der Neugeborenenapnoe.
Z. Geburtsh. Gynäk. 152, 98 (1959)

56 ZNAMENACEK, K., H. PRIBYLOVA, V. SABATA
The effect of body temperature on the level of carbohydrate metabolites and oxygen consumption in the newborn.
Acta Paediat. 55, 452 (1966)

M i t t e l w e r t t a b e l l e

1. Kontrollgruppe ohne Propanidid-Durchtrittsnarkose

	h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	Na.bic.	C_L	C_P
A.umb.		7,321	52,17	14,11	24,77	3,59	0,113
		±0,0748	±9,58	±4,54	±3,87	±1,19	±0,034
n		10	9	9	9	11	11
V.umb.		7,382	37,20	21,73	21,20	2,82	0,073
		±0,0624	±7,16	±6,10	±2,72	±1,12	±0,031
n		11	11	11	11	11	11
	3	7,396	41,10	42,35	24,37	1,420	0,045
		±0,0352	±6,19	±4,73	±3,56	±0,53	±0,015
n		10	10	10	10	10	10
	24	7,4355	35,09	41,05	23,04	1,91	0,0459
		±0,0465	±3,67	±8,63	±2,44	±0,71	±0,0182
n		11	11	11	11	11	10
	48	7,448	35,00	44,60	23,50	1,34	0,0427
		±0,0363	±3,10	±6,35	±2,18	±0,43	±0,0157
n		10	10	10	10	9	8

M i t t e l w e r t t a b e l l e

2. mit Propanidid-Durchtrittsnarkose

	h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	Na.bic.	C_L	C_P
A.umb.		7,318	44,95	10,60	21,96	3,73	0,076
		±0,539	±7,47	±4,03	±1,99	±0,79	±0,030
n		10	10	10	10	11	11
V.umb.		7,390	34,35	15,50	19,94	3,23	0,044
		±0,0898	±8,40	±7,29	±3,33	±1,33	±0,018
n		10	10	10	10	11	11
	3	7,400	38,55	36,36	23,32	1,30	0,028
		±0,0347	±4,78	±7,50	±3,28	±0,664	±0,0095
n		11	11	11	11	11	10
	24	7,430	34,36	38,73	22,24	2,29	0,0198
		±0,0559	±3,82	±5,20	±3,37	±0,79	±0,006
n		11	11	11	11	11	11
	48	7,4236	33,77	41,00	21,51	1,89	0,0101
		±0,0539	±5,16	±7,07	±3,57	±0,89	
n		11	11	11	11	11	11

Nr.		h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	St.Bic.	C_L	C_P
7	1 A.umb.		7,35	46,5	11	24,8	2,66	0,1560
	2 V.umb.		7,436	39,2	19	25,0	2,64	0,1152
	3	3	7,385	44,5	44	25,5	0,884	0,0740
	4	24	7,455	31,5	43	21,0	2,15	0,0808
	5	48	7,44	39,o	54	25,8	1,614	0,0544
8	1 A.umb.						3,41	0,1424
	2 V.umb.		7,38	35,0	14	20,0	3,25	0,0888
	3	3	-	-	-	-	-	-
	4	24	7,425	29,5	48,5	19,0	3,26	0,0616
	5	47	7,44	32,0	50,0	21,2	1,144	-
9	1 A.umb.		7,405	47,0	10,0	28,0	4,66	0,1480
	2 V.umb.		7,42	34,0	19,0	21,5	3,56	0,1208
	3	3	7,43	40,5	37,0	26,0	1,59	0,0400
	4	24	7,52	30,0	49,0	24,0	1,76	-
	5	48	7,50	29,5	43,0	22,5	-	0,0552
12	1 A.umb.		7,29	62,0	12,0	28,6	2,40	0,0752
	2 V.umb.		7,60	22,0	24,0	20,5	2,60	0,0360
	3	3	7,46	35,0	35,0	24,1	1,922	0,0320
	4	24	7,425	35,5	56,0	22,5	1,368	0,0264
	5	48	7,42	34,0	38,0	21,5	1,282	0,0376

Nr.		h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	St.Bic.	C_L	C_P
14	1 A.umb.		7,285	68,0	13,0	31,0	3,06	0,1446
	2 V.umb.		7,315	50,0	22,0	24,5	2,94	0,0888
	3	3	7,41	35,5	47,5	21,8	1,395	0,0574
	4	24	7,48	34,5	42,0	25,5	1,785	0,0512
	5	48	7,44	40,0	42,0	25,2	1,520	0,0476
24	1 A.umb.		7,29	51,0	17,0	23,5	2,89	0,0536
	2 V.umb.		7,305	47,0	17,0	22,5	4,57	0,0320
	3	3	7,405	36,0	48,0	21,8	1,94	0,0264
	4	24	7,445	34,5	28,0	23,0	1,27	0,0160
	5	48	7,435	34,5	37,0	22,5	1,88	0,0132
26	1 A.umb.		7,305	46,5	12,0	22,3	3,37	0,0832
	2 V.umb.		7,38	36,5	17,0	21,0	0,86	0,0400
	3	3	7,37	42,0	40,0	23,2	0,86	0,0296
	4	24	7,40	39,0	32,0	23,2	1,13	0,0364
	5	48	-	-	-	-	-	-
28	1 A.umb.		7,23	63,0	10,0	25,0	6,21	0,1152
	2 V.umb.		7,335	36,5	30,0	18,5	4,30	0,0808
	3	3	7,40	40,0	43,0	23,9	0,72	0,0536
	4	24	7,48	38,0	33,0	28,0	3,08	0,0456
	5	48	7,46	37,0	55,0	25,5	0,90	-

Nr.		h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	St.Bic.	C_L	C_P
29	1 A.umb.		7,28	42,5	23,0	19,2	3,22	0,1344
	2 V.umb.		7,35	31,5	22,0	16,7	1,25	0,0888
	3	3	7,335	42,5	38,0	21,5	0,75	0,0480
	4	24	7,355	40,0	35,0	21,3	1,24	0,0552
	5	48	7,425	35,0	41,0	22,2	0,68	0,0536
30	1 A.umb.		7,305	43,0	19,0	20,6	4,97	0,1024
	2 V.umb.		7,445	26,5	24,0	17,7	2,54	0,0560
	3	3	7,385	39,0	48,0	22,4	2,02	0,0400
	4	24	7,415	34,5	38,0	21,5	2,02	0,0456
	5	48	7,41	35,0	45,0	21,5	1,10	0,0264
31	1 A.umb.		-	-	-	-	2,63	0,0936
	2 V.umb.		-	-	-	-	2,53	0,0560
	3	3	-	-	-	-	0,96	0,0456
	4	24	-	-	-	-	1,94	0,0400
	5	48	-	-	-	-	1,92	0,0536

Nr.		h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	St.Bic.	C_L	C_P
11	1 A.umb.		7,335	47,5	10,0	24,0	3,66	0,1272
	2 V.umb.		7,60	22,0	24,0	2o,5	1,897	0,0800
	3	3	7,39	44,0	41,0	25,8	0,325	0,0512
	4	24	7,43	33,0	45,0	21,2	1,87	0,0264
	5	48	7,48	30,0	37,0	21,8	2,45	0,0344
13	1 A.umb.		7,39	43,0	18,0	25,1	5,30	0,0672
	2 V.umb.		-	-	-	-	3,42	0,0888
	3	3	7,39	47,5	43,0	28,0	1,87	-
	4	24	7,42	39,5	39,0	24,9	2,16	0,0264
	5	48	7,43	33,5	43,0	21,5	1,368	0,0264
15	1 A.umb.		7,31	44,0	12,0	21,2	3,06	0,1288
	2 V.umb.		7,36	41,0	20,0	22,1	2,97	0,0672
	3	3	7,42	43,5	25,0	27,0	1,24	0,0268
	4	24	7,45	36,5	34,5	24,5	2,38	0,0208
	5	48	7,38	34,0	49,0	19,0	0,835	-
16	1 A.umb.		7,20	62,0	5,0	23,0	3,60	0,0800
	2 V.umb.		7,305	45,5	11,0	21,4	3,03	0,0400
	3	3	7,425	37,5	32,0	23,8	1,84	0,0264
	4	24	7,49	34,0	32,0	25,0	1,34	0,0128
	5	48	7,395	34,5	32,0	20,5	1,475	-

Nr.		h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	St.Bic.	C_L	C_P
17	1 A.umb.		7,30	39,0	7,0	18,4	3,60	0,0464
	2 V.umb.		7,31	42,0	4,0	20,4	4,50	0,0544
	3	3	7,435	33,5	28,0	22,0	1,24	0,0264
	4	24	7,43	27,0	46,0	17,5	1,59	0,0140
	5	48	7,445	30,0	44,0	20,0	1,785	-
19	1 A.umb.		7,30	50,0	16,0	23,5	3,22	0,0672
	2 V.umb.		7,42	40,0	28,0	25,0	1,225	0,0400
	3	3	7,42	40,5	47,0	25,5	1,310	0,0296
	4	24	7,49	31,5	40,0	23,5	3,32	0,0296
	5	48	7,395	41,5	52,0	24,3	0,765	0,0160
21	1 A.umb.		-	-	-	-	3,21	0,0440
	2 V.umb.		7,425	21,5	12,0	13,6	3,26	0,0440
	3	3	7,425	33,5	37,0	21,5	0,725	-
	4	24	7,295	32,5	36,0	15,2	2,76	0,0184
	5	48	7,415	31,0	36,0	19,4	2,08	-
22	1 A.umb.		7,36	38,5	8,0	21,0	2,74	0,0396
	2 V.umb.		7,405	31,0	8,0	19,0	1,74	0,0264
	3	3	7,41	35,0	46,0	22,0	1,99	0,0160
	4	24	7,42	32,0	45,0	20,0	3,30	0,0240
	5	48	7,385	26,0	49,0	15,0	2,96	0,0132

Nr.		h.p.p.	pH	P_{CO_2}	P_{O_2}	St.Bic.	C_L	C_P
23	1 A.umb.		7,28	48,5	8,0	22,0	4,72	0,0672
	2 V.umb.		7,325	39,0	14,0	19,8	3,54	0,0376
	3	3	7,38	34,5	29,0	19,7	2,76	0,0240
	4	24	7,45	37,5	37,0	25,0	0,95	0,0132
	5	48	7,52	36,5	37,0	29,2	3,77	-
25	1 A.umb.		7,355	37,5	12,0	20,0	4,54	0,0832
	2 V.umb.		7,33	30,5	18,0	15,5	5,85	0,0264
	3	3	7,42	39,0	33,0	24,3	1,09	0,0320
	4	24	7,39	40,0	32,0	23,2	2,96	0,0160
	5	48	7,35	43,5	31,0	23,0	1,55	0,0104
27	1 A.umb.		7,36	39,5	10,0	21,4	3,38	0,0888
	2 V.umb.		7,445	31,0	16,0	20,6	4,12	0,0264
	3	3	7,31	35,5	39,0	17,0	1,23	0,0184
	4	24	7,475	34,5	42,0	24,6	2,51	0,0160
	5	48	7,49	31,0	41,0	23,0	1,78	0,0104

Signifikanztabelle

Kontr./Prop.	Art.	n	Vena	n	3 h.p.p.	n	24	n	48	n
pH	0,4975	18	0,45	19	0,40	19	0,45	20	0,15	19
P_{CO_2}	0,05	17	0,25	19	0,20	19	0,35	20	0,30	19
Bic.	0,05	17	0,20	19	0,25	19	0,30	20	0,10	19
P_{O_2}	0,05	17	0,025	19	0,05	19	0,25	20	0,15	19
C_L	0,4875	20	0,25	20	0,35	19	0,15	20	0,10	18
C_P	0,01	20	0,01	20	0,005	18	0,0005	19	0,0005	17

pH Kontr.:	Art. ven.	n = 18	p	0,05
pH Prop. :	" "	n = 16	p	0,05
P_{CO_2} Kontr.:	" "	n = 16	p	0,0025
P_{CO_2} Prop.:	" "	n = 16	p	0,0125
Bic.Kontr.:	" "	n = 18	p	0,025
Bic.Prop.:	" "	n = 18	p	0,20
P_{O_2} Kontr.:	" "	n = 16	p	0,0025
P_{O_2} Prop.:	" "	n = 16	p	0,05
C_L Kontr.:	" "	n = 21	p	0,10
C_L Prop. :	" "	n = 20	p	0,15
C_P Kontr.:	" "	n = 20	p	0,005
C_P Prop. :	" "	n = 22	p	0,005

Herrn Professor Dr. med. Egon Werner danke
ich herzlich für die Überlassung des Themas
und für die freundlichen Ratschläge bei der
Fertigstellung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 30.7.1934 wurde ich als Sohn des Dr. rer. pol. Rudolf Wartner und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Allstaedt, in Merseburg geboren.
Meine Schulzeit beendete ich 1954 mit dem Abitur.
1955 wurde ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert und begann an der Medizinischen Fakultät mein Studium.
Nach sechs vorklinischen Semestern bestand ich 1958 das Physikum. Nach weiteren sechs klinischen Semestern an der Freien Universität schloß ich im April 1962 mein Studium mit dem Staatsexamen ab.
Von 1962 bis 1964 war ich als Medizinalassistent im Westend-, im Rudolf Virchow-Krankenhaus und in der Frauenklinik am Mariendorfer Weg tätig.
Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 31.8.1964.
Seit 1.9.1964 arbeite ich als Arzt auf der Inneren und Infektions-Abteilung der Kinderklinik des Rudolf Virchow-Krankenhauses.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98